

氏 名	謝 暁利
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	第 5888 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 21 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項
学 位 論 文 名	2-Amino-3-Methylimidazo[4,5-f]Quinoline (IQ) Promotes Mouse Hepatocarcinogenesis by Activating Transforming Growth Factor- β and Wnt/ β -Catenin Signaling Pathways (トランスフォーミング増殖因子 β および Wnt/ β カテニンシグナル経路の活性化を介し、IQ はマウス肝発がんを促進する)
論文審査委員	主 査 鰐淵 英機 教授 副 査 三浦 克之 教授 副 査 森田 隆 教授

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

IQ は肉や魚などを高温調理する際に生じるヘテロサイクリックアミンの一種であり、遺伝毒性発がん物質であることが報告されている。一方、肝に対する発がん性について、その発がん機序は未だ明らかにされていない。そこで今回、二段階マウス肝発がんモデルを用いて、IQ の肝発がん修飾作用および発がん修飾機序を検討した。

【対象】

雄性 B6C3F1 マウス 6 週齢、145 匹のうち、肝細胞増殖能を増加するため、105 匹に肝臓部分切除術 (PH) を施行し、24 時間後より PH→DEN 単独群、PH→DEN→30 ppm IQ 群、PH→DEN→100 ppm IQ 群、PH→DEN→300 ppm IQ 群、PH→生理食塩水群および PH→300 ppm IQ 群を設けた。また、残りの 40 匹は手術を施行せず、DEN 単独群および DEN→300 ppm IQ 群とした。

【方法】

全群実験終了後、肝組織及び肝腫瘍をサンプリングし、以下の解析を行った。全動物における病理組織学検討を行い、肝増殖性病変の発生率及び発生個数を検討した。さらに、IQ による促進作用が認められた群において、肝腫瘍における β -catenin、Transforming Growth Factor- β (TGF- β)、E-cadherin、Wnt1 および c-Myc の免疫組織化学的染色を行った。加えて、肝腫瘍における TGF- β 、TGF- β receptor 1 及び 2、リン酸化 c-Jun、E-cadherin、Wnt1、p21^{WAF1/Cip1}、p53、 β -catenin、c-Myc、cyclinD1 の蛋白発現量について、ウェスタンブロット法により検討した。

【結果】

病理組織学的解析の結果、PH→DEN 単独群と比較し、好酸性変異肝細胞巣および好酸性腺腫の発生率が、PH→DEN→100 ppm IQ 群、PH→DEN→300 ppm IQ 群で IQ の用量依存的に増加傾向を認めた。加えて、PH→DEN→100 ppm IQ 群および PH→DEN→300 ppm IQ 群で肝細胞がんの発生率が有意に増加した。IQ による発がん促進機序として、腫瘍内における TGF- β 、TGF- β receptor 1 及び 2、リン酸化 c-Jun、Wnt1 蛋白発現量の増加、E-cadherin、p21^{WAF1/Cip1} の低下が認められた。加えて、 β -catenin の核内移行及び c-Myc、cyclinD1 の核蛋白発現量増加が認められた。

【結論】

IQ はマウス肝発がん促進作用を有し、その機序として TGF- β および Wnt/ β カテニンシグナル経路の活性化を介することが明らかとなった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

2-Amino-3-Methylimidazo[4,5-f]Quinoline (IQ) は肉や魚などを高温調理する際に生じるヘテロサイクリックアミンの一種であり、遺伝毒性発がん物質であることが報告されている。

一方、肝に対する発がん性について、その発がん機序は未だ明らかにされていない。本研究は二段階マウス肝発がんモデルを用いて、IQ の肝発がん修飾作用および発がん修飾機序を検討したものである。

実験には、雄性 B6C3F1 マウス 6 週齢、145 匹のうち、肝細胞増殖能を増加するため、105 匹に肝臓部分切除術 (PH) を施行し、24 時間後より PH→DEN 単独群、PH→DEN→30 ppm IQ 群、PH→DEN→100 ppm IQ 群、PH→DEN→300 ppm IQ 群、PH→生理食塩水群および PH→300 ppm IQ 群を設けた。また、残りの 40 匹は手術を施行せず、DEN 単独群および DEN→300ppmIQ 群とした。全群実験終了後、肝組織及び肝腫瘍をサンプリングした。病理組織学検討を行い、肝増殖性病変の発生率及び発生個数を検討した。さらに、IQ による促進作用が認められた群において、肝腫瘍における β -catenin、Transforming Growth Factor- β (TGF- β)、E-cadherin、Wnt1 および c-Myc の免疫組織化学的染色を行った。加えて、肝腫瘍における TGF- β 、TGF- β receptor 1 及び 2、リン酸化 c-Jun、E-cadherin、Wnt1、p21^{WAF1/Cip1}、p53、 β -catenin、c-Myc、cyclinD1 の蛋白発現量について、ウェスタンブロット法により検討した。病理組織学的解析の結果、PH→DEN 単独群と比較し、好酸性変異肝細胞巣および好酸性腺腫の発生率が、PH→DEN→100ppmIQ 群、PH→DEN→300ppmIQ 群で IQ の用量依存的に増加傾向を認めた。加えて、PH→DEN→100ppmIQ 群および PH→DEN→300ppmIQ 群で肝細胞がんの発生率が有意に増加した。IQ による発がん促進機序として、腫瘍内における TGF- β 、TGF- β receptor1 及び 2、リン酸化 c-Jun、Wnt1 蛋白発現量の増加、E-cadherin、p21^{WAF1/Cip1} の低下が認められた。加えて、 β -catenin の核内移行及び c-Myc、cyclinD1 の核蛋白発現量増加が認められた。

以上の結果から、IQ はマウス肝発がん促進作用を有し、その機序として TGF- β および Wnt/ β カテニンシグナル経路の活性化を介することが明らかとなった。本研究は、IQ の肝発がん促進作用が TGF- β および Wnt/ β カテニンシグナル経路に関与していることをはじめて明らかにした研究であり、よって著者は、博士(医学)の学位を授与されるに値するものと判定された。